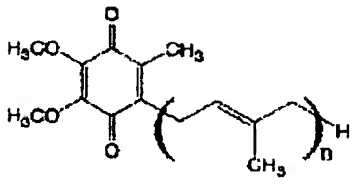
THERAPEUTIC AGENT OR DRINK AND FOOD CONTAINING COENZYME QS FOR PROPHYLAXIS OR TREATMENT OF ALLERGIC DISEASE AS ACTIVE INGREDIENT

Publication number: JP2003306429
Publication date: 2003-10-28
Inventor: YOSHIMURA IKUO; HACHIMAN NOBUHIRO
Applicant: NISSHIN PHARMA INC
Classification:
- international: ***A23L1/30; A23L2/38; A23L2/52; A61K31/122; A61P37/08;*** **A23L1/30; A23L2/38; A23L2/52; A61K31/122; A61P37/00;** (IPC1-7): A61K31/122; A23L1/30; A23L2/38; A23L2/52; A61P37/08
- european:
Application number: JP20030036490 20030214
Priority number(s): JP20030036490 20030214; JP20020038253 20020215

Abstract of **JP2003306429**

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a prophylactic or a therapeutic agent for allergic diseases, a food and drink and a cosmetic effective for prophylaxis or treatment of the allergic diseases.
SOLUTION: The prophylactic or therapeutic agent for the allergic diseases is obtained by formulating a coenzyme Q<SB>n</SB>represented by general formula (I) (wherein, n denotes an integer of 4-12) or a compound convertible into the coenzyme Q<SB>n</SB>in vivo as an active ingredient.
COPYRIGHT: (C)2004,JPO



(I)

(19)日本国特許庁（ＪＰ）　(12)公開特許公報（A）　(11)特許出願公開番号
特開2003－306429
（P2003－306429A）
(43)公開日　平成15年10月28日(2003.10.28)

(51)Int.Cl.'	識別記号	FI		テーマコード'(参考)
A61K 31/122		A61K 31/122		4B017
A23L 1/30		A23L 1/30	Z	4B018
2/38		2/38	Z	4C206
2/52		A61P 37/08		
A61P 37/08		A23L 2/00	F	

審査請求　未請求　請求項の数8　ＯＬ　（全 8 頁）

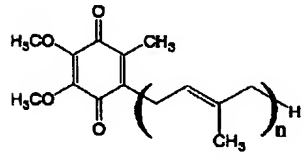
(21)出願番号　特願2003－36490(P2003－36490)
(22)出願日　平成15年２月14日(2003.2.14)
(31)優先権主張番号　特願2002－38253(P2002－38253)
(32)優先日　平成14年２月15日(2002.2.15)
(33)優先権主張国　日本（ＪＰ）

(71)出願人　301049744
日清ファルマ株式会社
東京都千代田区神田錦町一丁目25番地
(72)発明者　吉村　育生
東京都千代田区神田錦町一丁目25番地　日清ファルマ株式会社内
(72)発明者　八幡　信広
東京都千代田区神田錦町一丁目25番地　日清ファルマ株式会社内
(74)代理人　100091731
弁理士　高木　千嘉　（外２名）

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　アレルギー性疾患の予防または治療のためのコエンザイムＱ類を有効成分とする治療剤または飲食品

(57)【要約】
【課題】　アレルギー性疾患の予防または治療剤、アレルギー性疾患の予防または治療に有効な飲食品および化粧料の提供。
【解決手段】　一般式（Ｉ）
【化１】



（Ｉ）

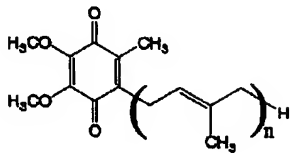
（式中、ｎは４ないし１２の整数を表す）で示されるコエンザイムQ_nまたは生体内でコエンザイムQ_nに変換されうる化合物を有効成分として配合することからなる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項１】　一般式（Ｉ）

【化１】



（Ｉ）

（式中、ｎは４～１２の整数を表す）で表されるコエンザイムＱ$_n$または生体内でコエンザイムＱ$_n$に変換し得る化合物を有効成分とするアレルギー性疾患の予防または治療剤。

【請求項２】　請求項１記載のコエンザイムＱ$_n$または生体内でコエンザイムＱ$_n$に変換し得る化合物を有効成分とするヒスタミン遊離抑制剤。

【請求項３】　コエンザイムＱ$_n$または生体内でコエンザイムＱ$_n$に変換し得る化合物が、コエンザイムＱ$_{10}$または生体内でコエンザイムＱ$_{10}$に変換し得る化合物である請求項１記載のアレルギー性疾患の予防または治療剤。

【請求項４】　請求項１記載のコエンザイムＱ$_n$または生体内でコエンザイムＱ$_n$に変換し得る化合物を含有するアレルギー性疾患の予防または治療用の飲食品。

【請求項５】　コエンザイムＱ$_n$または生体内でコエンザイムＱ$_n$に変換し得る化合物が、コエンザイムＱ$_{10}$または生体内でコエンザイムＱ$_{10}$に変換し得る化合物である請求項４記載の飲食品。

【請求項６】　請求項１記載のコエンザイムＱ$_n$または生体内でコエンザイムＱ$_n$に変換し得る化合物を含有するアレルギー性疾患の予防または治療用の健康食品。

【請求項７】　コエンザイムＱ$_n$または生体内でコエンザイムＱ$_n$に変換し得る化合物が、コエンザイムＱ$_{10}$または生体内でコエンザイムＱ$_{10}$に変換し得る化合物である請求項６記載の健康食品。

【請求項８】　請求項１記載のコエンザイムＱ$_n$または生体内でコエンザイムＱ$_n$に変換し得る化合物を含有するアレルギー性疾患の予防または治療用の化粧料。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】本発明は、優れた肥満細胞ヒスタミン遊離抑制作用を示すコエンザイムＱ$_n$（ｎ＝４～１２）を有効成分とするアレルギー性疾患の予防または治療剤、ならびにコエンザイムＱ$_n$（ｎ＝４～１２）を含有するアレルギー性疾患の予防または治療に有効な飲食品、健康食品および化粧料に関する。

【０００２】

【従来の技術】近年、食生活、住環境、自然環境の変化に伴って、花粉症、気管支喘息、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患の患者が増加してきている。これら

2

のアレルギー性疾患は、スギ花粉、ダニ、特定の食物などがアレルゲンとなり、これが体内に入って肥満細胞の膜表面に結合しているＩｇＥと結合し、その結合によって遊離されるヒスタミンがアレルギーの諸症状を引き起こすと考えられている。したがって、アレルギー性疾患、特に、眼および鼻アレルギー、蕁麻疹などの治療薬として抗ヒスタミン薬が用いられている。ところが古典的な抗ヒスタミン薬には中枢神経抑制作用があり、それに基づく副作用として眠気・倦怠感の発現が臨床上の大きな欠点となっている。つまり眠気は、車の運転、その他の日常生活に支障をきたすばかりでなく、高用量の服用ができずに有効性に限界をもたらすこともある。また、特許文献１には肥満細胞ヒスタミン遊離抑制作用を示すオトギリ草等の植物抽出物が記載されているが、有効成分が特定されておらず、また天然産物であるので安定した品質のものを得難いという問題がある。さらに、使用濃度は０．１％と多く、水溶性であるので皮膚からの吸収性が良くないと推定される上に、皮膚刺激性についての知見が無く、外用剤としての実用化に問題がある。

【０００３】ところで、コエンザイムＱ$_{10}$は「ユビデカレノン」の名前で心臓疾患治療の医薬品として使用され、緩和だが確実な効果を示し、重篤な副作用の無い優れた医薬品であることが知られている。コエンザイムＱ$_{10}$に関して、各国の研究者がこの他にも有用性を研究しており、この成果はインタナショナルコエンザイムＱ$_{10}$アソシエーションの隔年の会合で報告されている（非特許文献１）。また、国内でも他の用途について研究され、特許出願されているものも多い。例えば、特許文献２には疲労改善剤が記載されている。しかしながら、コエンザイムＱ$_{10}$を含むコエンザイムＱファミリーに肥満細胞ヒスタミン遊離抑制作用があることは知られていなかった。

【０００４】

【特許文献１】特開平６－１８３９９１号公報

【特許文献２】特開平７－３３０５９４号公報

【非特許文献１】BioFactor Vol.9, No.2－4, 1999

【０００５】

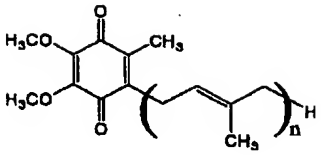
【発明が解決しようとする課題】上記したところから、アレルギー性疾患の予防または治療のために、抗ヒスタミン薬とは作用機序の異なる経口投与あるいは皮膚投与可能で、安全性の高いヒスタミン遊離抑制作用に基づく抗アレルギー作用を有する物質の解明が求められている。

【０００６】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、一般式（Ｉ）

【化２】

3

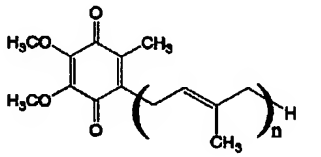


（Ｉ）

（式中、ｎは４～１２の整数を表す）で表されるコエンザイムＱ$_n$または生体内でコエンザイムＱ$_n$に変換し得る化合物が強力な肥満細胞ヒスタミン遊離抑制作用を有し、副作用のない優れた抗アレルギー効果があることを見出し、本発明を完成した。

【０００７】すなわち、本発明は、一般式（Ｉ）

【化３】



（Ｉ）

（式中、ｎは４～１２の整数を表す）で表されるコエンザイムＱ$_n$または生体内でコエンザイムＱ$_n$に変換し得る化合物を有効成分とするアレルギー性疾患の予防または治療剤である。また本発明は、上記のコエンザイムＱ$_n$または生体内でコエンザイムＱ$_n$に変換し得る化合物を有効成分とするヒスタミン遊離抑制剤である。さらに本発明は、上記のコエンザイムＱ$_n$または生体内でコエンザイムＱ$_n$に変換し得る化合物を含有するアレルギー疾患の予防または治療に有効な飲食品である。さらに本発明は、上記のコエンザイムＱ$_n$または生体内でコエンザイムＱ$_n$に変換し得る化合物を含有するアレルギー性疾患の予防または治療に有効な健康食品である。さらにまた本発明は、上記のコエンザイムＱ$_n$または生体内でコエンザイムＱ$_n$に変換し得る化合物を含有するアレルギー性疾患の予防または治療に有効な化粧料である。

【０００８】

【発明の実施の形態】本発明のコエンザイムＱ$_n$において、ｎは４から１２までの整数を表す。一般に、コエンザイムＱ$_n$は、ｎ（側鎖の長さ）が１から１２までのものが知られているが、この側鎖の短いものは皮膚刺激性が認められることから、ｎは４以上が好ましい。本発明においては、特にｎが９または１０のコエンザイムＱ$_n$が好ましい。日本では、コエンザイムＱ$_{10}$は、医薬品として３０年近い使用実績があり、重篤な副作用は報告されておらず、また海外でも健康食品として使用されているが問題となる有害事象は報告されていない。さらに、特開昭６０－２８９０２９（抗色素沈着剤）には、コエンザイムＱ$_n$が皮膚刺激作用が無い事が記載されており、コエンザイムＱ$_n$は極めて安全性の高い化合物である。生体内でコエンザイムＱ$_n$に変換し得る化合物としては、例えば、ユビキノール等が挙げられる。

4

【０００９】コエンザイムＱ$_n$または生体内でコエンザイムＱ$_n$に変換し得る化合物を有効成分とするアレルギー疾患の予防または治療剤の剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤、ゲル剤、吸入剤、注射剤等が挙げられる。また、コエンザイムＱ$_n$を含有する外用剤の剤形としては、ローション、軟膏、クリーム、乳液、貼付剤、入浴剤、ジェル等で目的に応じて使うことが出来る。これらの製剤は常法に従って調製される。

【００１０】製剤化のために、コエンザイムＱ$_n$に種々の添加剤を加えることができるが、例えば大豆油、サフラー油、オリーブ油、胚芽油、ヒマワリ油、牛脂、イワシ油などの動植物油、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトールなどの多価アルコール、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルなどの界面活性剤、乳糖、澱粉、結晶セルロースなどの賦形剤、および甘味料、着色料、香料などを挙げることができる。なお液体製剤にあっては、用時、水または他の適当な媒体に溶解または懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。

【００１１】経口でコエンザイムＱ$_n$を摂取する場合に、軟カプセル剤による摂取が簡便であるが、種々の形態の食品に種々の態様でコエンザイムＱ$_n$添加してこれを摂取することも可能である。飲食品の例としては、炭酸飲料などの清涼飲料、乳飲料、バター、マヨネーズ、ショートニング、マーガリン、種々のサラダドレッシング、パン類、麺類、パスタ、クッキー類、キャンディ、チューインガム、チョコレートなどの菓子類などコエンザイムＱ$_n$を添加、配合できる全ての食品が挙げられる。健康食品としては、ドリンク剤、錠剤、軟カプセル、硬カプセル、顆粒または粉末、シロップなどが挙げられる。また、化粧料の例としては、クリーム、乳液、ローション、粘稠マイクロエマルジョンエッセンス、Ｏ／Ｗ型エッセンス、入浴剤などから選択することができる。

【００１２】１日に摂取するコエンザイムＱ$_n$量は、花粉症の予防目的ならば３０～１５０mgが好ましく、アトピー性皮膚炎の予防には６０～３００mgが好ましい。また、外用剤または化粧料として配合する場合のコエンザイムＱ$_n$量は０．１～１０％であり、好ましくは１～５％である。

【００１３】

【実施例】以下に、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【００１４】[実施例１]　ラット肥満細胞によるヒスタミン遊離抑制試験

ラットをエーテル麻酔下で脱血致死させ、皮膚を切除し、正中部の腹壁に小孔をあけて、腹腔内に約１５mLの

２％ＦＣＳ(fetal calf serum、GIBCO社製)を含むＴｙｒｏｄｅ液（２％ＦＴ液）を注入し、軽く腹壁をマッサージして腹腔浸出細胞浮遊液を採取した。このようにして得られた腹腔の浸出細胞浮遊液を４℃にて１００×ｇで１０分間遠心分離し、沈殿する細胞を集めた。細胞は２％ＦＴ液に２２.５％(w／v)になるように溶解したmetrizamide（Sigma社製）溶液に重層し、室温にて３５０×ｇで１５分間遠心分離した。緩衝液とmetrizamide溶液の界面にある細胞を除き、沈渣にある肥満細胞を２％ＦＴ液に浮遊して、重層遠心を２回繰り返した。このようにして得られた肥満細胞を２％ＦＴ液に浮遊させ、４℃にて１００×ｇで１０分間遠心分離し、洗浄を２回行った。この操作によって得られた純度９０～９５％の肥満細胞は、２％ＦＴ液に約１.０×１０^{5}cells／mLになるように浮遊させた。

【００１５】本実施例の被験溶液は、コエンザイムＱ$_{10}$(日清ファルマ(株)社製)を１０％ＤＭＳＯ水溶液を用いて固形分０.０１％に調製し、ブランクは１０％ＤＭＳＯ水溶液を、対照にはクロモグリク酸ナトリウムを用いて試験した。

【００１６】細胞浮遊液１２０μlに被験物質２５μlを添加し、３７℃にて１０分間静置した後、予め３７℃に加温したヒスタミン遊離剤ｃｏｍｐｏｕｎｄ４８／８０(Sigma社製)（最終濃度１μg／ml）４０μlを加えて３７℃で１５分間静置した。氷冷により反応を停止し、４℃にて１００×ｇで１０分間遠心分離した後、上清中のヒスタミン量をＳｈｏｒｅの方法に準じて測定した。即ち、上清２５μlに精製水１００μl、１Ｎ ＮａＯＨ溶液５０μl、１％ o-phthaldialdehyde-methanol溶液２５μlを加えて５分間静置後、３Ｎ ＨＣＬ溶液２５μlで反応を停止させた。反応終了１０分後に５℃にて１８００×ｇで５分間遠心分離を行い、上清および沈渣を得た。上清の蛍光は励起波長３６０nm、蛍光波長４５０nmで測定し、既知濃度のヒスタミン検量線から上清中ヒスタミン量を求めた。また、肥満細胞に残存するヒスタミン量は、沈渣に２％ＦＴ液２００μlを加え超音波処理したものをさらに冷凍保存し、翌日に上記と同様の方法で測定し、ヒスタミン遊離比および抑制率を求めた。

【００１７】

【数１】

$$\text{ヒスタミンの遊離比}=\frac{\text{細胞から遊離されるヒスタミン量}}{\text{細胞内の全ヒスタミン量}}$$

$$\text{ヒスタミンの遊離抑制率}(\%)=[1-(A-C)/(B-C)]\times 100$$

A: 肥満細胞に試料を共存させヒスタミン遊離剤を加えた時のヒスタミンの遊離比

B: 肥満細胞にヒスタミン遊離剤を加えた時のヒスタミンの遊離比

C: 肥満細胞から自然に遊離されるヒスタミンの遊離比

【００１８】本試験の結果、コエンザイムＱ$_{10}$(固形分０.０１％)および対照のクロモグリク酸ナトリウム（固形分０.０１％）のヒスタミン遊離抑制率はそれぞれ３８.６７％および４.２３％であった。なお、コエンザイムＱ$_{10}$およびクロモグリク酸ナトリウム自体は何らヒスタミン遊離に影響しなかった。

【００１９】[実施例２] 花粉症に対する効果

花粉症による症状の程度を、午前中３時間（９～１２時）における鼻をかむ回数で評価した。被験者５名にコエンザイムＱ$_{10}$ ３０mgを含有する市販の軟カプセル（コーキューリブロン：日清ファルマ(株)社製）を朝夕１カプセルずつ飲ませた（６０mg／日）。飲み始める前の回数と飲み始めてから７日後の鼻をかむ回数とを比較した。測定の際には、被験者の職場環境は同一条件と成るようにした。

鼻をかむ回数が２分の１以下になった人 ２名
鼻をかむ回数が３分の２以下になった人 ２名
鼻をかむ回数が５分の４以下になった人 １名

以上のように全員に症状の改善が見られ、また、この時に特に有害な症状を惹起しなかった。

【００２０】[実施例３] 花粉症に対する効果

花粉症による症状の程度を、午前中３時間（９～１２時）における鼻をかむ回数で評価した。被験者５名にコエンザイムＱ$_{10}$ ３０mgを含有する市販の軟カプセル（コーキューリブロン：日清ファルマ(株)社製）を毎食後に１カプセルずつ飲ませた（９０mg／日）。飲み始める前の回数と飲み始めてから７日後の鼻をかむ回数とを比較した。測定の際には、被験者の職場環境は同一条件と成るようにした。

鼻をかむ回数が２分の１以下になった人 ３名
鼻をかむ回数が３分の２以下になった人 １名
鼻をかむ回数が５分の４以下になった人 １名

以上のように全員に症状の改善が見られ、また、この時に特に有害な症状を惹起しなかった。

【００２１】[実施例４] 花粉症に対する効果

花粉症による症状の程度を、午前中３時間（９～１２時）における鼻をかむ回数で評価した。被験者５名にコエンザイムＱ$_{10}$ ５０mgを含有するコンソメスープを朝夕食時に飲ませた（１００mg／日）。飲み始める前の回数と飲み始めてから７日後の鼻をかむ回数とを比較した。測定の際には、被験者の職場環境は同一条件と成るようにした。

鼻をかむ回数が２分の１以下になった人 ３名
鼻をかむ回数が３分の２以下になった人 １名
鼻をかむ回数が５分の４以下になった人 １名

以上のように全員に症状の改善が見られ、また、この時に特に有害な症状を惹起しなかった。

【００２２】[実施例５] アトピー性皮膚炎に対する効果

下記に示す処方で調製したコエンザイムＱ$_{10}$配合のクリームを軽度のアトピー性皮膚炎を有する患者３名の患部に毎日塗布し、塗布後は日光に当らないように衣服など

で蔽いを行った。２週間後の患部の様子を評価した。　＊赤斑が薄くなり、丘疹の一部が消失した人　２名
赤斑が薄くなり、丘疹がほぼ消失した人　１名　＊　以上のように、全員に症状の改善が認められた。

コエンザイムQ_{10}を含有するクリームの調製

A	スクワラン	20 部
	オリーブ油	8 部
	精製蜜蝋	5 部
	グリセリンモノステアレート	3 部
	セトステアリルアルコール	2 部
	コエンザイムQ_{10}	2 部
B	ポリオキシエチレン硬化ひまし油	3 部
	グリセリン	10 部
	精製水	適量
	合計	100 部

A液とB液を８０℃に加温する。撹拌しながらA液にB　※数日分を用時調製した。
液を加え、均一に成るまで乳化させ、クリームを得た。※　【００２３】

[実施例６]　コエンザイムQ_{10}を含むクリーム

A	モノステアリン酸ＰＯＥ(20)ソルビタン	2.0 部
	テトラオレイン酸ＰＯＥ(30)ソルビトール	0.5 部
	モノステアリン酸グリセリル	0.5 部
	ステアリン酸	7.0 部
	セタノール	3.0 部
	パルミチン酸セチル	3.0 部
	パラフィン	3.0 部
	ホホバ油	7.0 部
	コエンザイムQ_{10}	0.5 部
B	１,３－ブチレングリコール	5.0 部
	精製水で全量	100.0 部

A、B共に５０℃に加温溶解し、AにBをかき混ぜなが　★し、クリームを得た。
ら加え、乳化する。かき混ぜながら室温付近まで冷却　★　【００２４】

[実施例７]　コエンザイムQ_{10}を含む乳液

A	スクワラン	4.0 部
	メチルフェニルポリシロキサン	4.0 部
	セトステアリルアルコール	1.0 部
	イソステアリン酸	1.0 部
	蜜蝋	0.5 部
	ポリオキシエチレン(60)ソルビットテトラオレエート	0.3 部
	コエンザイムQ_{10}	0.5 部
B	グリセリン	5.0 部
	１,３－ブチレングリコール	5.0 部
	精製水で全量	100.0 部

A、B共に８０℃に加温溶解し、AにBをかき混ぜなが　☆し、乳液を得た。
ら加え、乳化する。かき混ぜながら室温付近まで冷却　☆　【００２５】

[実施例８]　錠剤

コエンザイムQ_{10}	5 g
トウモロコシデンプン	10 g
乳糖	40 g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	8 g
微結晶セルロース	27 g
ポリビニルピロリドン	7 g
ステアリン酸マグネシウム	3 g

合計	100 g

コエンザイムQ$_{10}$（日清ファルマ(株)社製）をアセトンに溶解し、次いでこれを微結晶セルロースに吸着させた後、乾燥した。これにトウモロコシデンプン、乳糖、カルボキシメチルセルロースカルシウムを混合し、次いでポリビニルピロリドンの水溶液を結合剤として加えて常＊法により顆粒化した。これに滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを加えて混合した後、１錠１００mgの錠剤に打錠した。

【００２６】

[実施例９] 硬カプセル剤

コエンザイムQ$_{10}$	5 g
微結晶セルロース	60 g
トウモロコシデンプン	30 g
乳糖	30 g
ポリビニルピロリドン	4 g
ステアリン酸マグネシウム	1 g
合計	130 g

上記成分を常法により顆粒化した後、ゼラチン硬カプセルに充填した。

※【００２７】

※

[実施例１０] 散剤

コエンザイムQ$_{10}$	50 g
微結晶セルロース	600 g
トウモロコシデンプン	300 g
ポリビニルピロリドン	50 g
合計	1,000 g

コエンザイムQ$_{10}$（日清ファルマ(株)社製）をアセトンに溶解し、次いでこれを微結晶セルロースに吸着させた後乾燥し、破砕した。これをトウモロコシデンプンおよびポリビニルピロリドンと混合し、常法により散剤とした。

【００２８】[実施例１１] 顆粒剤

コエンザイムQ$_{10}$	0.5 g
乳糖	130 g
トウモロコシデンプン	87 g
ポリビニルピロリドン	8 g
Ｌ－メントール	15 g
軽質無水ケイ酸	5 g

上記の処方で、コエンザイムQ$_{10}$（日清ファルマ(株)社製）、乳糖、トウモロコシデンプンおよびポリビニルピロリドン水溶液を混合し、造粒機にて撹拌下加熱造粒した。冷却後、粒度５００μm以下に分離し、Ｌ－メントールを加えた後、無水ケイ酸を加え、混合し分包（１．０ｇ）して顆粒剤を得た。

【００２９】[実施例１２] 軟カプセル

食用油（小麦胚芽油：日清ファルマ(株)社製）２５０ｇ、コエンザイムQ$_{10}$（日清ファルマ(株)社製）３０ｇ、およびグリセリン脂肪酸エステル２０ｇをとり、約６０℃で窒素を吹きながら溶解し、アジホモミクサーを用いて均一にした後、２５℃付近の室温に冷却した。ゼラチン１００重量部に対しグリセリン３０重量部を加え、膨潤させ、溶解したゼラチンシートを用いて、コエンザイムQ$_{10}$含有の上記油相を１カプセル当たり３００mg（コエンザイムQ$_{10}$で３０mg相当）の内容量になるように、打ち抜き法で軟カプセルを製造した。

【００３０】[実施例１３] コンソメスープ

市販のコンソメスープ（約１００ml）を、飲用に適した温度に加温した。これにコエンザイムQ$_{10}$を一粒中に３０mg含有した軟カプセル（コーキューリブロン：日清ファルマ(株)社製）一粒を入れ、スプーンにて撹拌して、被包剤を溶解させ、コエンザイムQ$_{10}$を含有したコンソメスープを得た。

【００３１】[実施例１４] サラダドレッシング

市販のサラダオイル１００mlを約６０℃に加温し、ここにコエンザイムQ$_{10}$（日清ファルマ(株)社製）１.０ｇを撹拌しながら加えて溶解し、室温まで冷却した。食酢５０mlに１ｇの食塩を溶解させて、更に少量のコショウを振りこんだ上、上述のコエンザイムQ$_{10}$を溶かし込んだサラダオイルに加え、よく撹拌して、サラダドレッシングを得た。

【００３２】[実施例１５] 入浴剤

・コエンザイムQ$_{10}$（日清ファルマ(株)社製） ５ｇ
・界面活性剤 １０ｇ
・グリセリン ２５ｇ
・精製水 １０ｇ

を配合することで入浴剤を調整した。またコエンザイムQ$_{10}$水溶化液１０Ｓ（日清ファルマ(株)社製）を入浴剤として使用することもできる。コエンザイムQ$_{10}$配合の入浴剤は浴湯約２００Ｌに対し、コエンザイムQ$_{10}$が０.０００００１%～０.００１%の濃度になるように添加し使用する。

【００３３】

11

[実施例１６] コエンザイムQ$_{10}$を含むキャンディー

砂糖	50 g
水飴	33 g
クエン酸	2 g
香料	0.2 g
CoQ$_{10}$水溶化液	3.0 g
水	残
	100.0g

砂糖、水飴および水を鍋に入れて煮沸して溶解させ、煮沸温度が１２５℃に達した後、火から下ろし、香料、コエンザイムQ$_{10}$（CoQ$_{10}$水溶化液１０S、日清ファルマ(株)社製）を添加した。撹拌しながら冷却板に流し込み、８０℃まで冷却した後に、棒状にして適当な長さに切断し、一粒当たり３.３３ｇのキャンディーを得た。このキャンディーは一粒当たりコエンザイムQ$_{10}$ １０mg含有していた。

【００３４】

[実施例１７] コエンザイムQ$_{10}$を含むチューインガム

ガムベース	20 g
砂糖	48 g
グルコース	10 g
水飴	14.5 g
軟化剤（グリセリン）	1.0 g
香料	0.5 g
CoQ$_{10}$水溶化粉末５％	6.0 g
	100.0 g

ガムベースをニーダーに入れ、約１２０℃で溶解撹拌し、これを５０℃まで冷却したところで混合機に投入 ＊

12

＊し、混合中のガムベースに還元麦芽糖、還元麦芽糖水飴、軟化剤、色素、香料、コエンザイムQ$_{10}$（CoQ$_{10}$水溶化粉末５％、日清ファルマ(株)社製）を上記の混合比で投入し、次いでこれを射出成形機によりシート状に押し出すとともに、圧延し、裁断機により１枚当たり３.３ｇのチューインガムを得た。このチューインガム１枚当たりコエンザイムQ$_{10}$ １０mg含有していた。

【００３５】

[実施例１８] コエンザイムQ$_{10}$を含むチョコレート

カカオビター	20 g
カカオバター	16.6 g
砂糖	40 g
全脂粉乳	20 g
CoQ$_{10}$水溶化液	3.0 g
乳化剤	0.2 g
香料（バニラフレーバー）	0.2 g
	100.0 g

チョコレートの製造は定法に従い、まずカカオマス、カカオ脂、粉糖、レシチン、全脂粉乳、香料、乳化剤およびコエンザイムQ$_{10}$（CoQ$_{10}$水溶化液１０S、日清ファルマ(株)社製）を下記の混合比でミキサーで混合し、リファイニングおよびコンチング終了後、テンパリングを行った。その後、型流し、冷却工程、切断工程を経て、一粒当たり３.３３ｇのチョコレートを得た。このチョコレートは一粒当たりコエンザイムQ$_{10}$ １０mg含有していた。

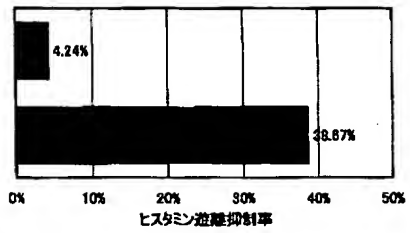
【００３６】

【発明の効果】本発明の化合物は、強力な肥満細胞ヒスタミン遊離抑制作用を示し、かつ眠気誘発作用や皮膚刺激作用が認められないので、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹、アレルギー性眼炎、花粉症のようなアレルギー性疾患の予防または治療に使用することができる。

【図面の簡単な説明】

【図１】ヒスタミン遊離抑制効果を示す図であり、上段がクロモグリク酸ナトリウムの、下段がコエンザイムQ$_{10}$の抑制作用の結果を示す。

【図１】



フロントページの続き

Ｆターム(参考)　4B017 LC03 LK23
4B018 MD90 ME07
4C206 AA01 AA02 CB27 MA01 MA04
MA72 NA14 ZB13

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-306429
(43)Date of publication of application : 28.10.2003

(51)Int.Cl. A61K 31/122
A23L 1/30
A23L 2/38
A23L 2/52
A61P 37/08

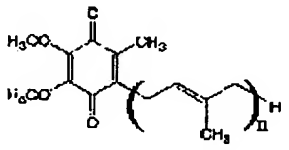
(21)Application number : 2003-036490
(22)Date of filing : 14.02.2003

(71)Applicant : NISSHIN PHARMA INC
(72)Inventor : YOSHIMURA IKUO
HACHIMAN NOBUHIRO

(30)Priority
Priority number : 2002038253 Priority date : 15.02.2002 Priority country : JP

(54) THERAPEUTIC AGENT OR DRINK AND FOOD CONTAINING COENZYME QS FOR PROPHYLAXIS OR TREATMENT OF ALLERGIC DISEASE AS ACTIVE INGREDIENT

(57)Abstract:
PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a prophylactic or a therapeutic agent for allergic diseases, a food and drink and a cosmetic effective for prophylaxis or treatment of the allergic diseases.
SOLUTION: The prophylactic or therapeutic agent for the allergic diseases is obtained by formulating a coenzyme Qn represented by general formula (I) (wherein, n denotes an integer of 4-12) or a compound convertible into the coenzyme Qn in vivo as an active ingredient.



(I)

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 04.08.2005
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number]

[Date of registration]

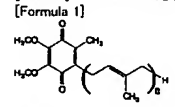
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

CLAIMS

[Claim(s)]
[Claim 1] General formula (I)
[Formula 1]



(I)

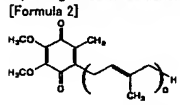
It is the prevention or the therapy agent of an allergic disease which makes an active principle the compound which can be changed into Coenzyme Qn in Coenzyme Qn or in the living body it is expressed in the living body with (n expresses the integer of 4-12 among a formula).
[Claim 2] The histamine isolation inhibitor which makes an active principle the compound which can be changed into Coenzyme Qn in Coenzyme Qn or the living body according to claim 1.
[Claim 3] The prevention or the therapy agent of an allergic disease according to claim 1 which is the compound which the compound which can be changed into Coenzyme Qn in Coenzyme Qn or the living body can change into coenzyme Q 10 in coenzyme Q 10 or the living body.
[Claim 4] The prevention of an allergic disease or the eating-and-drinking article for a therapy containing the compound which can be changed into Coenzyme Qn in Coenzyme Qn or the living body according to claim 1.
[Claim 5] The eating-and-drinking article according to claim 4 which is the compound which the compound which can be changed into Coenzyme Qn in Coenzyme Qn or the living body can change into coenzyme Q 10 in coenzyme Q 10 or the living body.
[Claim 6] Prevention of the allergic disease containing the compound which can be changed into Coenzyme Qn in Coenzyme Qn or the living body according to claim 1, or health food for a therapy.
[Claim 7] Health food according to claim 6 which is the compound which the compound which can be changed into Coenzyme Qn in Coenzyme Qn or the living body can change into coenzyme Q 10 in coenzyme Q 10 or the living body.
[Claim 8] Prevention of the allergic disease containing the compound which can be changed into Coenzyme Qn in Coenzyme Qn or the living body according to claim 1, or cosmetics for a therapy.

[Translation done.]

DETAILED DESCRIPTION

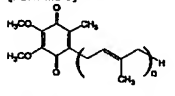
[Detailed Description of the Invention]
[0001]
[Field of the Invention] This invention relates to an eating-and-drinking article effective in the prevention or the therapy containing prevention or the therapy agent of the allergic disease which makes an active principle coenzyme Qn (n=4-12) which shows the outstanding mast cell histamine isolation depressant action, and Coenzyme Qn (n=4-12) of an allergic disease, health food, and cosmetics.
[0002]
[Description of the Prior Art] In recent years, the patient of allergic diseases, such as pollinosis, bronchial asthma, and atopic dermatitis, has been increasing with change of eating habits, living conditions, and natural environment. Cedar pollen, ticks, specific food, etc. serve as allergen, and these allergic diseases combine with IgE which this went into the inside of the body, and has combined with the film front face of a mast cell, and are considered that the histamine which separates by the association causes many symptoms of allergy. Therefore, the antihistaminic agent is used as remedies, such as an allergic disease especially an eye and nasal allergy, and urticaria. However, there is central-nerves depressant action in a classic antihistaminic agent, and the manifestation of sleepiness and the malaise serves as a big fault on clinical as a side effect based on it. That is, sleepiness not only causes trouble to driving of a vehicle, and other everyday life, but may bring a limitation to effectiveness, without the ability performing high-dose recipe. Moreover, although plant extracts, such as OTOGIRI grass which shows mast cell histamine isolation depressant action to the patent reference 1, are indicated, there is a problem [thing / of the quality which an active principle was not specified, and was stabilized since it was a natural object] of being difficult to get. Furthermore, there is much operating concentration as 0.1%, since it is water solubility, is presumed above that the absorptivity from the skin is not good, and does not have the knowledge about skin irritation, and a problem is in the utilization as external preparations.
[0003] By the way, coenzyme Q 10 is used as drugs of a cardiopathy therapy in the name of "ubidecarenone", although it is relaxation, positive effectiveness is shown, and it is known that they are outstanding drugs without a critical side effect. About coenzyme Q 10, in addition to this, the researcher of each country is studying usefulness, and this result is reported by the meeting of every other year of international coenzyme-Q 10 association (nonpatent literature 1). Moreover, also at home, it inquires about other applications, and there are also many by which patent application is carried out. For example, the fatigue improvement agent is indicated by the patent reference 2. However, it was not known that mast cell histamine isolation depressant action is in the coenzyme-Q family containing coenzyme Q 10.
[0004]
[Patent reference 1] JP,6-183991,A [the patent reference 2] JP,7-330594,A [nonpatent literature 1] BioFactor Vol.9, No.2-4, 1999[0005]
[Problem(s) to be Solved by the Invention] From the above-mentioned place, the internal use with which an action mechanism differs from an antihistaminic agent for prevention of an allergic disease or a therapy, or skin administration is possible, and the elucidation of the matter which

has the antiallergic operation based on histamine isolation depressant action with high safety is called for.
[0006]
[Means for Solving the Problem] this invention persons are general formulas (I), as a result of repeating research wholeheartedly, in order to solve the above-mentioned technical problem.
[Formula 2]



(I)

The compound which can be changed into Coenzyme Qn in Coenzyme Qn or in the living body it is expressed in the living body with (n expresses the integer of 4-12 among a formula) has powerful mast cell histamine isolation depressant action, and a header and this invention were completed for there being the outstanding antiallergic effectiveness without a side effect.
[0007] That is, this invention is a general formula (I).
[Formula 3]



(I)

It is the prevention or the therapy agent of an allergic disease which makes an active principle the compound which can be changed into Coenzyme Qn in Coenzyme Qn or in the living body it is expressed in the living body with (n expresses the integer of 4-12 among a formula). Moreover, this invention is a histamine isolation inhibitor which makes an active principle the compound which can be changed into Coenzyme Qn in the above-mentioned coenzyme Qn or the living body. Furthermore, this invention is an eating-and-drinking article effective in the prevention or the therapy containing the compound which can be changed into Coenzyme Qn in the above-mentioned coenzyme Qn or the living body of the allergosis. Furthermore, this invention is health food effective in the prevention or the therapy containing the compound which can be changed into Coenzyme Qn in the above-mentioned coenzyme Qn or the living body of an allergic disease. This invention is cosmetics effective in the prevention or the therapy containing the compound which can be changed into Coenzyme Qn in the above-mentioned coenzyme Qn or the living body of an allergic disease further again.
[0008]
[Embodiment of the Invention] In the coenzyme Qn of this invention, n expresses the integers from 4 to 12. Generally, since, as for the short thing of this side chain, skin irritation is accepted, as for n, four or more are desirable [Coenzyme Qn], although the things from 1 to 12 are known for n (the die length of a side chain). Especially in this invention, the coenzyme Qn of 9 or 10 has desirable n. Coenzyme Q 10 has an operating experience for about 30 years as drugs, a critical side effect is not reported, and although used as health food also overseas, the harmful event which poses a problem is not reported by Japan. Furthermore, it is indicated by JP,60-289029,A (anti-pigmentation agent) that there is [Coenzyme Qn] no skin stimulation, and Coenzyme Qn is a compound with very high safety. As a compound which can be changed into Coenzyme Qn in the living body, an ubiquinol etc. is mentioned, for example.
[0009] As prevention of the allergosis which makes an active principle the compound which can be changed into Coenzyme Qn in Coenzyme Qn or the living body, or a pharmaceutical form of a therapy agent, a tablet, a capsule, a granule, powder, syrups, suspension, suppositories, gel, inhalations, injections, etc. are mentioned. Moreover, as dosage forms of the external preparations containing Coenzyme Qn, it can use according to the purpose by a lotion, ointment, a cream, the milky lotion, patches, the bathing agent, gel, etc. These pharmaceutical preparation

is prepared according to a conventional method.
[0010] Although various additives can be added to Coenzyme Qn for pharmaceutical-preparation-izing, excipients, such as surfactants, such as polyhydric alcohol, such as animal and vegetable oils, such as soybean oil, a SAFURA oil, olive oil, germ oil, sunflower oil, beef tallow, and sardine oil, a polyethylene glycol, propylene glycol, a glycerol, and a sorbitol, a sorbitan fatty acid ester, a glycerine fatty acid ester, and polyglyceryl fatty acid ester, a lactose, starch, and crystalline cellulose, and sweetners, a coloring agent, perfume, etc. can be mentioned, for example. in addition -- if it is in liquid pharmaceutical preparation -- business -- the time -- water or other suitable media -- the dissolution or the form to suspend -- you may be . Moreover, a tablet and a granule may be coated with the well-known approach.
[0011] Although intake by the elastic capsule is simple when taking in Coenzyme Qn by taking orally, it is also possible to carry out coenzyme Qn addition in various modes at the food of various gestalten, and to take in this. All the food that can add the coenzymes Qn, such as confectionary, such as soft drinks, such as a carbonated drink, a milk beverage, butter, mayonnaise, shortening, margarine, various salad dressings, pans, noodles, paste, Cookie, Kandy, chewing gum, and chocolate, and can be blended as an example of an eating-and-drinking article is mentioned. As health food, drinkable preparations, a tablet, a soft capsule, a hard filled capsule, granulation or powder, syrup, etc. are mentioned. Moreover, it can choose from a cream, a milky lotion, a lotion, viscous microemulsion essence, O/W mold essence, a bathing agent, etc. as an example of cosmetics.
[0012] If the amount of coenzyme Qn(s) to be taken in on the 1st is the prevention purpose of pollinosis, its 30-150mg is desirable, and its 60-300mg is desirable to prevention of atopic dermatitis. Moreover, the amount of coenzyme Qn(s) in the case of blending as external preparations or cosmetics is 0.1 - 10%, and is 1 - 5% preferably.
[0013]
[Example] Although an example is given to below and this invention is explained to it still more concretely, this invention is not limited to these examples.
[0014] [Example 1] Tyrode liquid which is made to carry out blood removal fatality of the histamine isolation inhibition test rat by the rat mast cell under anesthesia, excises the skin, opens a stoma in the abdominal wall of forward CHUBU ENGINEERING CORPORATION, and contains 2%FCS (fetal calf serum, product made from GIBCO) of about 15 mL(s) in intraperitoneal (2%FT liquid) It poured in, the abdominal wall was massaged lightly and peritoneal exudate cell suspension was extracted. Thus, at-long-intervals alignment separation of the extraction cell suspension of the obtained abdominal cavity was carried out by 100xg at 4 degrees C for 10 minutes, and the precipitating cells were collected. Multistory [of the cell] was carried out to the metrizamide (product made from Sigma) solution which dissolved so that it might become 22.5% (w/v) in FT liquid 2%, and it carried out at-long-intervals alignment separation by 350xg at the room temperature for 15 minutes. Except for the cell in the interface of the buffer solution and a metrizamide solution, the mast cell in dregs was floated in FT liquid 2%, and it repeated multistory centrifugal one twice. Thus, the obtained mast cell was made to float in FT liquid 2%, and it washed twice by carrying out at-long-intervals alignment separation by 100xg at 4 degrees C for 10 minutes. The mast cell of 90 - 95% of purity obtained by this actuation was made to float so that it may become abbreviation 1.0x105 cells/mL in FT liquid 2%.

[0015] The subject solution of this example prepared coenzyme Q 10 (product made from Nissin FARUMA) to 0.01% of solid content using the DMSO water solution 10%, and the blank examined the DMSO water solution using disodium cromoglycate for contrast 10%.
[0016] After adding 25micro of examined substances I to 120micro of cell suspension I and putting for 10 minutes at 37 degrees C, histamine isolation agent compound48/80(product made from Sigma) (1microg [/ml] last concentration) 40microl beforehand warmed at 37 degrees C were added, and it put for 15 minutes at 37 degrees C. After suspending the reaction by ice-cooling and carrying out at-long-intervals alignment separation by 100xg at 4 degrees C for 10 minutes, the amount of histamines in supernatant liquid was measured according to the approach of Shore. That is, purified water 100microl, 1N NaOH solution 50microl, and 25micro of 1% o-

phthaldialdehyde-methanol solutions I were added to 25micro of supernatant liquid I, and the reaction was stopped by 25micro of 3N HCL solutions I after standing for 5 minutes. 1800xg performed at-long-intervals alignment separation at 5 degrees C after [of reaction termination] 10 minutes for 5 minutes, and supernatant liquid and dregs were obtained. The fluorescence of supernatant liquid was measured on the excitation wavelength of 360nm, and the fluorescence wavelength of 450nm, and calculated the amount of histamines in supernatant liquid from the histamine calibration curve of known concentration. Moreover, the amount of histamines which remains in a mast cell carried out frozen preservation of that which added 200micro of FT liquid I 2%, and ultrasonicated to dregs further, measured it by the approach same to the next day as the above, and asked for the histamine isolation ratio and the rate of control.

[0017]

[Equation 1]

$$\text{ヒスタミンの遊離比} = \frac{\text{組織から遊離されるヒスタミン量}}{\text{組織内の全ヒスタミン量}}$$

$$\text{ヒスタミンの遊離抑制率(\%)} = [1-(A-C)/(B-C)] \times 100$$

<EMI ID=000006 HE=015 WI=080 LX=0200 LY=2300> A: Isolation ratio B of the histamine when making a sample live in a mast cell together, and adding a histamine isolation agent to it: Isolation ratio C of the histamine when adding a histamine isolation agent to a mast cell: Isolation ratio of the histamine automatically isolated from a mast cell [0018] Coenzyme Q 10 and (0.01% of solid content) the rate of histamine isolation control of the disodium cromoglycate (0.01% of solid content) of contrast were 38.67% and 4.23%, respectively as a result of the exam. In addition, coenzyme Q 10 and disodium cromoglycate itself did not influence histamine isolation at all.

[0019] [Example 2] The count which blows a nose [in / for extent of the symptom by the effectiveness pollinosis to pollinosis / 3 hours in the morning (12 / nine - /:00)] estimated. It is coenzyme Q 10 to five test subjects. It gave one capsule (KOKYURIBURON: product made from Nissin FARUMA) of soft capsules of marketing containing 30mg at a time every morning and evening (60mg/(day)). The count which blows the nose seven days after beginning to drink with the count before beginning to drink was measured. It was made for a test subject's station environment to change with the same conditions in the case of measurement.

Person from whom the count which blows a nose became 1/2 or less Person from whom the count which blows a binary-name nose became 2/3 or less Person from whom the count which blows a binary-name nose became 4/5 or less One improvement of a symptom was found by all the members as mentioned above, and a symptom especially harmful at this time was not caused.

[0020] [Example 3] The count which blows a nose [in / for extent of the symptom by the effectiveness pollinosis to pollinosis / 3 hours in the morning (12 / nine - /:00)] estimated. It is coenzyme Q 10 to five test subjects. It gave one capsule (KOKYURIBURON: product made from Nissin FARUMA) of soft capsules of marketing containing 30mg at a time after every meal (90mg/(day)). The count which blows the nose seven days after beginning to drink with the count before beginning to drink was measured. It was made for a test subject's station environment to change with the same conditions in the case of measurement.

Person from whom the count which blows a nose became 1/2 or less Person from whom the count which blows a trinominal nose became 2/3 or less Person from whom the count which blows an one-person nose became 4/5 or less One improvement of a symptom was found by all the members as mentioned above, and a symptom especially harmful at this time was not caused.

[0021] [Example 4] The count which blows a nose [in / for extent of the symptom by the effectiveness pollinosis to pollinosis / 3 hours in the morning (12 / nine - /:00)] estimated. It is coenzyme Q 10 to five test subjects. The consomme soup containing 50mg was given every morning and evening at the time of a meal (100mg/(day)). The count which blows the nose seven days after beginning to drink with the count before beginning to drink was measured. It was made for a test subject's station environment to change with the same conditions in the case of measurement.

Person from whom the count which blows a nose became 1/2 or less Person from whom the count which blows a trinominal nose became 2/3 or less Person from whom the count which blows an one-person nose became 4/5 or less One improvement of a symptom was found by all the members as mentioned above, and a symptom especially harmful at this time was not caused.

[0022] [Example 5] The cream of coenzyme-Q 10 combination prepared by the formula shown in the effectiveness following to atopic dermatitis was applied to the affected part of the patient trinominal which has slight atopic dermatitis every day, and after spreading performed **** on clothes etc. so that daylight might not be hit. The situation of the affected part of two weeks after was evaluated.

person to whom the papule disappeared mostly by a red body becoming thin Person to whom a part of papule disappeared by an one-person red body becoming thin a binary name — as mentioned above, all the members were permitted the improvement of a symptom.

Preparation of the cream containing coenzyme Q 10 A Squalane 20 Section Olive oil 8 Section Purification beeswax 5 Section Glycerol monostearate 3 Section The cetostearyl alcohol 2 Section Coenzyme Q 10 2 Section B Polyoxyethylene hardening castor oil 3 Section Glycerol 10 Section purified water Optimum dose Sum total 100 Section A liquid and B liquid are warmed at 80 degrees C. It was made to emulsify until it added B liquid to A liquid and grew into homogeneity, agitating, and the cream was obtained. the minute on several — business — the time — having prepared .

[0023]

[Example 6] Cream containing coenzyme Q 10 A Monostearin acid POE (20) sorbitan 2.0 Section Tetra-oleic acid POE (30) sorbitol 0.5 Section Monostearin acid glyceryl 0.5 Section Stearin acid 7.0 Section Cetanol The 3.0 sections The cetyl palmitate 3.0 Section Paraffin 3.0 Section jojoba oil 7.0 The section Coenzyme Q 10 0.5 The section B1 and 3-butylene glycol 5.0 The section purified water — the whole quantity 100.0 Sections A and B — both — 50 degrees C — warming — it dissolves, and in addition, it emulsifies, stirring B to A. It cooled to near a room temperature with scrambling, and the cream was obtained.

[0024]

[Example 7] Milky lotion containing coenzyme Q 10 A Squalane 4.0 Section methylphenyl polysiloxane 4.0 Section The cetostearyl alcohol 1.0 Section Isostearic acid 1.0 Section Beeswax 0.5 Section Polyoxyethylene (60) sorbitol tetra-oleate 0.3 Section Coenzyme Q 10 0.5 Section B Glycerol 5.0 Section 1 and 3-butylene glycol 5.0 The section purified water — the whole quantity the 100.0 sections A and B — both — 80 degrees C — warming — it dissolves, and in addition, it emulsifies, stirring B to A. It cooled to near a room temperature with scrambling, and the milky lotion was obtained.

[0025]

[Example 8] Tablet Coenzyme Q 10 5 g Corn starch 10 g A lactose 40 g Carboxymethyl-cellulose calcium 8 g A microcrystal cellulose 27 g A polyvinyl pyrrolidone 7 g Magnesium stearate 3 g sum total 100 It dried, after dissolving the g coenzyme Q 10 (product made from Nissin FARUMA) in the acetone and making this adsorb subsequently to a microcrystal cellulose. Corn starch, a lactose, and carboxymethyl-cellulose calcium were mixed to this, subsequently the water solution of a polyvinyl pyrrolidone was added as a binder, and it granulated with the conventional method. After adding magnesium stearate to this as lubricant and mixing, it tableted to the tablet with one lock of 100mg.

[0026]

[Example 9] Hard capsules Coenzyme Q 10 5 g A microcrystal cellulose 60 g Corn starch 30 g A lactose 30 g A polyvinyl pyrrolidone 4 g Magnesium stearate 1 g Sum total 130 After granulating the g above-mentioned component with a conventional method, the gelatin hard filled capsule was filled up.

[0027]

[Example 10] Powder Coenzyme Q 10 50 g A microcrystal cellulose 600 g Corn starch 300 g A polyvinyl pyrrolidone 50 g Sum total 1,000 The g coenzyme Q 10 (product made from Nissin FARUMA) was dissolved in the acetone, after making this adsorb subsequently to a microcrystal

cellulose, it dried, and it crushed. This was mixed with corn starch and a polyvinyl pyrrolidone, and it considered as powder with the conventional method.

[0028] [Example 11] Granule coenzyme Q 10 0.5 g lactose 130 g corn starch 87 g polyvinyl pyrrolidone 8 gL-menthol 15 g light anhydrous silicic acid 5 By the formula of g above, coenzyme Q 10 (product made from Nissin FARUMA), a lactose, corn starch, and a polyvinyl-pyrrolidone water solution were mixed, and heating-under stirring granulation was carried out with the granulating machine. After separating into the grain size of 500 micrometers or less after cooling and adding L-menthol, the silicic acid anhydride was added, and it mixed, it packaged separately (1.0g), and the granule was obtained.

[0029] [Example 12] After having taken 250g (wheat-germ oil: product made from Nissin FARUMA) of soft capsule edible oil, coenzyme-Q 10 (product made from Nissin FARUMA) 30g, and 20g of glycerine fatty acid esters, dissolving, blowing nitrogen at about 60 degrees C and making it homogeneity using a horse mackerel gay mixer, it cooled to the room temperature near 25 degree C. The glycerol 30 weight section was made to add and swell to the gelatin 100 weight section, and using the dissolved gelatin sheet, the soft capsule was manufactured by the punching method so that it might become 300mg [per capsule] (it is 30mg at coenzyme Q 10) inner capacity about the above-mentioned oil phase of coenzyme-Q 10 content.

[0030] [Example 13] The consomme soup (about 100ml) of consomme soup marketing was warmed to the temperature suitable for drink. One grain of soft capsule (KOKYURIBURON: product made from Nissin FARUMA) which contained 30mg of coenzymes Q 10 in one grain was put into this, it stirred with the spoon, the encapsulation agent was dissolved, and the consomme soup containing coenzyme Q 10 was obtained.

[0031] [Example 14] Salad oil 100ml of salad dressing marketing was warmed at about 60 degrees C, and in addition, it dissolved, stirring coenzyme-Q 10 (product made from Nissin FARUMA) 1.0g here, and cooled to the room temperature. After dissolving 1g salt in 50ml of vinegar and transferring still more nearly little pepper, in addition to the salad oil which melted the above-mentioned coenzyme Q 10, it stirred well and salad dressing was obtained.

[0032] [Example 15] A bathing agent and coenzyme Q 10 (product made from Nissin FARUMA) 5g and surfactant 10g and glycerol 25g and purified water The bathing agent was adjusted by blending 10g. Moreover, coenzyme-Q 10 water vitrification liquid 10S (product made from Nissin FARUMA) can also be used as a bathing agent. To about 200 bath L, it adds and the bathing agent of coenzyme-Q 10 combination is used so that coenzyme Q 10 may become 0.000001% - 0.001% of concentration.

[0033]

【実施例16】 コエンザイムQ10を含むキャンディー

砂糖	50 g
水飴	33 g
クエン酸	2 g
香料	0.2 g
CoQ10水溶化粉	3.0 g
水	残
	100.0 g

After it put in, boiled and dissolved sugar, a starch syrup, and water in the pan and boiling temperature amounted to 125 degrees C, it took down from fire and perfume and coenzyme Q 10 (CoQ10 aqueous-ized liquid 10 S, the product made from Nissin FARUMA) were added. After slushing into the cooling plate and cooling to 80 degrees C, agitating, it was made the shape of a rod, and cut to suitable die length, and the 3.33g [per grain] candy was obtained. This candy is coenzyme Q 10 per grain. 10mg was contained.

[0034]

【実施例17】 コエンザイムQ10を含むチューインガム

ガムベース	20 g
砂糖	48 g
グルコース	10 g
水飴	14.5 g
軟化剤 (グリセリン)	1.0 g
香料	0.5 g
CoQ10水溶化粉末5%	6.0 g
	100.0 g

Put the gum base into a kneader, carry out dissolution churning at about 120 degrees C, and this is supplied to a mixer in the place cooled to 50 degrees C. At the gum base under mixing, a reduction maltose, a reduction maltose starch syrup, a softener, coloring matter, While supplying perfume and coenzyme Q 10 (% [of CoQ10 aqueous-ized powder / 5], product made from Nissin FARUMA) with the above-mentioned mixing ratio and extruding this in the shape of a sheet with the injection molding machine subsequently to, it rolled out and 3.3g [per sheet] chewing gum was obtained with the cutter. It is coenzyme Q 10 per this chewing gum. 10mg was contained.

[0035]

[Example 18] Chocolate containing coenzyme Q 10 bitterly [cacao] 20 g Cocoa butter 16.6 g Sugar 40 g Whole milk powder 20 g CoQ10 aqueous-ized liquid 3.0 g An emulsifier 0.2 g Perfume (vanilla bean flavor) 0.2 g manufacture of 100.0 g chocolate — a law — a method — following — first — a chocolate liquor — Cacao butter, powdered sugar, lecithin, whole milk powder, perfume, an emulsifier, and coenzyme Q 10 (CoQ10 aqueous-ized liquid 10 S, the product made from Nissin FARUMA) were mixed by the mixer with the following mixing ratio, and tempering was performed after a RIFA inning and KONCHINGU termination. Then, 3.33g [per grain] chocolate was obtained through the mold sink, the cooling process, and the cutting process. This chocolate is coenzyme Q 10 per grain. 10mg was contained.

[0036]

[Effect of the Invention] Since powerful mast cell histamine isolation depressant action is shown and neither a sleepiness induction operation nor skin stimulation is accepted, the compound of this invention is applicable to prevention or the therapy of an allergic disease like bronchial asthma, allergic rhinitis, urticaria, atopic dermatitis, contact dermatitis, eczema, allergic ophthalmia, and pollinosis.

[Translation done.]

* NOTICES *

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2.**** shows the word which can not be translated.
3.In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]
[Drawing 1] It is drawing showing histamine isolation depressor effect, and the lower berth of disodium cromoglycate shows [an upper case] the result of the depressant action of coenzyme Q 10.

[Translation done.]